



¹ Клиника
профессора
Калинченко
(Москва)

² Российский
университет
дружбы народов

Вазопрессин: неклассические эффекты и роль в патогенезе ассоциированных с возрастом заболеваний

И.А. Тюзиков¹, С.Ю. Калинин^{1, 2}, Л.О. Ворслов², Ю.А. Тишова²

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, info@proandro.ru

Согласно общепринятому мнению, вазопрессин (или антидиуретический гормон – АДГ) оказывает два важнейших классических физиологических эффекта – антидиуретический и вазопрессорный. Однако рецепторы к вазопрессину экспрессируются во многих органах и системах человеческого организма. Это означает, что физиологические эффекты данного гормона намного шире, чем можно предположить. В статье рассматриваются малоизвестные неклассические эффекты АДГ, свидетельствующие о его роли в регуляции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, костного метаболизма, углеводного и липидного обменов, системы гемостаза, эндотелиальной функции, механизмов стресса, хронического воспаления, инфекции и клеточной пролиферации. Кроме того, проанализированы недостаточно изученные на сегодняшний день физиологические эффекты АДГ, связанные с регуляцией болевой рецепции, когнитивной функции, социального поведения и участием в механизмах клеточного и системного старения.

Ключевые слова: вазопрессин (антидиуретический гормон), рецепторы, гемостаз, воспаление, инфекция, эндотелиальная функция, метаболический синдром, сахарный диабет, липидный обмен, боль, когнитивная функция, клеточная пролиферация, старение

Введение

Вазопрессин (аргинин-вазопрессин, антидиуретический гормон – АДГ, аргипрессин) представляет собой пептидный гормон с очень коротким периодом полураспа-

да – 16–24 минуты [1]. Он синтезируется в нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядра гипоталамуса в виде предшественника – препроАДГ, который сначала там же транс-

формируется в проАДГ, а затем в составе нейросекреторных гранул по аксонам нейронов гипоталамуса поступает в нейрогипофиз. Во время транспортировки происходит так называемый процессинг: проАДГ расщепляется на зрелый АДГ (нонапептид молекулярной массой 1100 Да) и белок нейрофизин. Выброс АДГ и нейрофизина в кровь происходит путем экзоцитоза и опосредуется зависимыми от кальция механизмами. В крови и тканевой жидкости АДГ легко проникает сквозь стенки капилляров почечных клубочков.

Согласно общепринятому мнению, вазопрессин оказывает два важнейших физиологических эффекта – антидиуретический и вазопрессорный. Первый связан с удержанием воды в организме за счет увеличения ее реабсорбции в дистальных канальцах и собирательных трубочках нефронов почек, второй – с повышением периферического сосудистого сопротивления на фоне увеличения объема циркулирующей крови вследствие задержки жидкости в организме. При этом в физиологических условиях вазопрессорный эффект АДГ не превалирует,



Таблица 1. Локализация рецепторов к вазопрессину в организме человека

V1A-рецепторы	V1B-рецепторы	V2-рецепторы
Миоциты Мозг Корковый слой надпочечников Жировая ткань Гепатоциты Остеобласты Остеокласты	Аденогипофиз Мозговой слой надпочечников Белая жировая ткань Бета-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы	Базолатеральная мембрана собирающих трубочек и канальцев почек Альвеолярный эпителий Остеобласты Остеокласты

поскольку при увеличении секреции АДГ артериальное давление повышается не более чем на 5–10 мм рт. ст. [2].

Все эффекты вазопрессин оказывает через рецепторы V1 и V2. Вазопрессинные рецепторы являются классическими мембранными рецепторами, связанными с гетеротримерными G-белками. V1A- и V1B-рецепторы связаны с Gq-белками и стимулируют фосфолипазно-кальциевый механизм передачи гормонального сигнала. V1A(V1R)-рецепторы локализованы в гладких мышцах сосудов и в печени, а также в центральной нервной системе. V1B(V3)-рецепторы экспрессируются в передней доле гипофиза (аденогипофизе) и головном мозге, где вазопрессин выступает нейромедиатором.

V2-рецепторы связаны с Gs-белками и стимулируют аденилатциклазный механизм передачи гормонального сигнала, локализованы преимущественно в почках и служат мишенью для многих лекарственных средств, направленных на борьбу с сахарным диабетом [3].

Рецепторы к вазопрессину экспрессируются во многих клетках и тканях организма человека (табл. 1) [4].

Совершенно очевидно, что при таком распределении рецепторного аппарата вазопрессин характеризуется не только двумя указанными классическими эффектами. Кроме регуляции диуреза, объема циркулирующей крови и тонуса сосудистой стенки АДГ обладает и другими не менее важными неклассическими физиологическими эффектами (рисунки) [4–7].

Гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система

Гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система играет крайне важную роль в управлении гомеостазом организма в период стресса. Она реагирует на стресс резким увеличением секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ), что в свою очередь приводит к выбросу из коркового вещества надпочечников в кровь огромного количества кортикостероидов, участвующих в обменных процессах.

Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы способствует развитию постоянного субклинического системного воспаления из-за длительного дефицита кортикостероидов при хроническом стрессе [4]. На секрецию АКТГ в основном влияет кортикотропин-рилизинг-гормон (КТРГ). Но и вазопрессин имеет значение для секреции

АКТГ в стрессовой ситуации, поскольку непосредственно воздействует на V1B-рецепторы гипофиза и синергично усиливает эффекты гипоталамического КТРГ.

В экспериментах показано, что внутривенное или пероральное введение антагониста V1B-рецепторов к вазопрессину предотвращает рост уровня АКТГ в ответ на вводимый вазопрессин [8]. Кроме того, у мышей, лишенных V1B-рецепторов к вазопрессину, уровень АКТГ не повышался после введения вазопрессина. Предотвратить рост АКТГ у мышей можно было также введением антагонистов V1B-рецепторов к вазопрессину. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что КТРГ не может компенсировать блокаду V1B-рецепторов к вазопрессину. Вазопрессин повышает секрецию АКТГ в ответ на острый



Рисунок. Неклассические физиологические эффекты вазопрессина

Урология



стресс и не играет существенной роли в регуляции уровней АКТГ и кортикостероидов в отсутствие стресса [8]. Это подтверждают эксперименты на крысах линии *Brattleboro* с врожденным отсутствием вазопрессина, у которых базальный уровень АКТГ и кортикостероидов не отличался от таковых у животных контрольной группы [8]. Однако при остром стрессе индуцированный уровень АКТГ у крыс линии *Brattleboro* оказался значительно ниже, чем у здоровых особей контрольной группы (результаты достоверны). В то же время при хроническом (длительном или повторном) стрессовом воздействии уровень АКТГ у крыс контрольной группы повышался в большей степени за счет вазопрессина, чем за счет КТРГ. Поэтому крысы, лишенные вазопрессина, были менее устойчивы как к острому, так и к хроническому стрессу [8].

Наряду с эффектом синергизма в отношении АКТГ вазопрессин продемонстрировал эффект регуляции секреции гормонов надпочечников за счет воздействия на V1A- и V1B-рецепторы (V1A-рецепторы расположены в коре надпочечников, V1B-рецепторы – в хромоаффинных клетках мозгового вещества надпочечников). Существует предположение, что вазопрессин продуцируется и секретируется в хромоаффинных клетках мозгового вещества надпочечников в ответ на воздействие ацетилхолина и стресс [9]. Вазопрессин действует на V1B-рецепторы хромоаффинных клеток, секретирующих также адреналин и нор-адреналин в ответ на острый и хронический стресс (ауто- и паракринные механизмы). Значение V1B-рецепторов к вазопрессину в надпочечниках показано в эксперименте на мышах, лишенных V1B-рецепторов. Базальные уровни эпинефрина и норэпинефрина были одинаковыми у V1B-дефицитных мышей и здоровых особей контрольной группы. Тем не менее в условиях острого

и хронического стресса уровни эпинефрина и норэпинефрина были значительно меньше у нокаутированных по V1B-рецепторам мышей [9].

Кроме того, вазопрессин воздействует на V1A-рецепторы коры надпочечников и стимулирует гипертрофию и гиперплазию клеток преимущественно клубочковой зоны. Как следствие – увеличиваются синтез и секреция альдостерона и кортикостероидов. Данный эффект вазопрессина может быть заблокирован на фоне применения антагонистов V1A-рецепторов к вазопрессину или выявлен у мышей, лишенных V1A-рецепторов. Крысы линии *Brattleboro* с врожденным дефицитом или полным отсутствием вазопрессина демонстрируют уменьшение секреции альдостерона [10].

Высказываются предположения о роли вазопрессина в патофизиологии синдрома Иценко – Кушинга. Этот синдром может развиваться вследствие АКТГ-независимой опухоли или гиперплазии надпочечников. Показано, что в этих опухолевых клетках либо заметно выражена экспрессия V1A-рецепторов к вазопрессину, либо имеют место мутации V1A-рецепторов, что способствует увеличению чувствительности к вазопрессину и повышению секреции кортикостероидов [11]. Таким образом, вазопрессин не только регулирует функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, но и характеризуется периферическими эффектами в отношении секреции гормонов надпочечников по механизмам ауто- и паракринных влияний.

Система гемостаза

Как известно, десмопрессин – синтетический аналог вазопрессина – первоначально использовался в лечении несахарного диабета. Позднее было показано, что десмопрессин можно применять при болезни Виллебранда и умеренной гемофилии, а также при операциях с большой потерей крови для уменьшения ге-

мотрансфузий. Десмопрессин также используют при кровотечениях, вызванных тромбоцитопатией на фоне терапии аспирином, тиклопидином, при уремии и хронических заболеваниях печени [4]. Десмопрессин оказывает кровоостанавливающее действие за счет увеличения в сыворотке крови уровней фактора фон Виллебранда, фактора свертывания крови VIII и активатора тканевого плазминогена, которые синтезируются в эндотелиоцитах и хранятся в них в особых секреторных гранулах – тельцах Вейбеля – Паладе [12]. Эти особые цитоплазматические включения в эндотелиальных клетках были обнаружены в 1964 г. и названы по именам открывших их ученых – швейцарского анатома Эвальда Вейбеля и румынского физиолога Джорджа Эмиля Паладе (в 1974 г. стал лауреатом Нобелевской премии по физиологии за открытие секреторного клеточного пути). Тельца Вейбеля – Паладе служат для хранения синтезированных клеткой белков, которые могут быть быстро секретированы из клетки при ее активации (кроме указанных факторов свертывающей системы крови в них содержится мембранный белок Р-селектин, относящийся к белкам клеточной адгезии и служащий лигандом для секвестрации лейкоцитов на участке повреждения). Фактор фон Виллебранда оказывает кровоостанавливающее действие, связывая тромбоциты и, будучи белком-носителем для фактора свертывания крови VIII, восстанавливает его почечный клиренс и ферментативное расщепление.

Десмопрессин действует на эндотелиальные клетки и стимулирует не только синтез, но и активное высвобождение тканевого активатора плазминогена, фактора фон Виллебранда и фактора свертывания крови VIII из тельца Вейбеля – Паладе. В результате в сыворотке крови резко повышается уровень указанных факторов гемостаза. При этом в клинической практике данный эффект



развивается медленнее и выражен слабее, если вместо парентеральных форм десмопрессина используются интраназальные. Поэтому в чрезвычайной ситуации именно парентеральное введение десмопрессина может оказаться предпочтительным для управления системой гемостаза [13].

Десмопрессин воздействует на факторы свертывания крови также через активацию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в экстракренальных V2-рецепторах, широко представленных в эндотелиальных клетках [14].

Инфекция

Верхние и нижние мочевые пути считаются стерильной средой. Их инфицирование связано с ретроградным восхождением основного уропатогена – кишечной палочки из мочевого пузыря. Выраженный аффинитет уропатогенной кишечной палочки к эпителию мочевого пузыря и канальцев почек обусловлен факторами адгезии и инвазии. Для грамотрицательных бактерий, к которым относится кишечная палочка, неотъемлемым структурным компонентом цитоплазматической мембраны являются липополисахариды, активно участвующие в иммунных реакциях. В клетках органов и систем человека экспрессируются Toll-like-рецепторы (Toll-like receptor – TLR), получившие свое название благодаря сходству с белком, кодируемым открытым в 1985 г. геном Toll у дрозофилы [4]. TLR – класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, распознающих консервативные структуры микроорганизмов и активирующих клеточный иммунный ответ. Именно этим объясняется их ключевая роль во врожденном иммунитете. У человека описано десять типов TLR. TLR 4-го типа (TLR4) связывается с основной консервативной структурой клеточной стенки грамотрицательных

бактерий – липополисахаридами и запускает каскад ферментных реакций. В результате активизируется ядерный фактор каппа В (nuclear factor kappa B, NF-kappa B), способствующий синтезу провоспалительных цитокинов [4]. Цитокиновый каскад активирует клетки иммунной системы и развивается воспалительная реакция, приводящая к деструктивным процессам в бактериальной клетке. Таким образом, TLR служат механизм активации врожденного иммунитета, повышающим эффективность иммунной защиты и предотвращающим, в частности пиелонефрит [15].

Десмопрессин ингибирует липополисахарид-индуцированную активацию NF-kappa B, препятствуя высвобождению провоспалительных цитокинов и снижая выраженность воспаления. Антагонисты V2-рецепторов к вазопрессину нивелируют его эффекты на воспаление, вызывая повышенную секрецию провоспалительных медиаторов и нейтрофилов. Не исключено, что вазопрессин участвует в модификации воспалительных реакций, существенно влияет на врожденный иммунитет и подавляет воспаление ткани почек.

Эксперименты показали, что у крыс, лишенных воды, значительно повышается риск пиелонефрита, а достаточный диурез способен ускорить выздоровление при *Enterococcus*-индуцированном пиелонефрите [16].

Пожилые пациенты склонны к обезвоживанию. Это может быть одной из причин высокой частоты развития у них пиелонефрита. Гипергидратация снижает уровень вазопрессина, что может усилить врожденный иммунитет при пиелонефрите.

Таким образом, гормональный контроль врожденного иммунитета со стороны, в частности, вазопрессина, способен в определенной степени объяснить различную предрасположенность к пиелонефриту [16].

Боль

Вазопрессин оказывает существенное влияние на восприятие боли посредством V1A- и V1B-рецепторов, расположенных в нейрональных клетках гипоталамуса, гиппокампа, миндалины и других структурах мозга [4, 17]. Исследования показали, что вазопрессин способен повышать болевой порог чувствительности, поскольку в ответ на стрессовое воздействие или боль центральный (гипоталамический) и периферический (плазменный и тканевой) уровни вазопрессина повышаются [17]. Однако считается, что обезболивающее действие вазопрессина не опосредовано периферическим вазопрессином, так как гематоэнцефалический барьер препятствует его обратному поступлению в головной мозг. Например, в экспериментах показано, что инъекция вазопрессина не уменьшает болевой порог при болевых воздействиях на крыс, но на фоне применения вазопрессина удается изменить восприятие боли [17]. При введении вазопрессина непосредственно в желудочки мозга в экспериментальных работах на лабораторных животных болевой порог существенно повышался [17].

В эксперименте у крыс линии *Brattleboro* с врожденным дефицитом вазопрессина имела место выраженная реакция даже на незначительные болевые воздействия. Но после интравентрикулярного введения вазопрессина болевой порог значительно возрос, что свидетельствовало о вазопрессин-зависимом обезболивающем эффекте. Кроме того, внутримозговые анальгетические эффекты вазопрессина блокировались после интравентрикулярного введения антисыворотки к вазопрессину [18].

D.K. Ahn и соавт. (2001) в экспериментальных работах продемонстрировали, что анальгетические эффекты вазопрессина могут блокироваться антагонистами V1A-рецепторов, но не антагонистами V2-рецепторов к вазопрессину. Это навело авторов на мысль, что

Урология



вазопрессин оказывает обезболивающее действие исключительно за счет V1A-рецепторов [19].

L.R. Watkins и соавт. (1986) показали, что не только внутримозговые, но и подоболочечные инъекции вазопрессина дают антиноцицептивный эффект, который, возможно, распространяется и на спинной мозг [20].

При острых головных болях интраназальное введение вазопрессина оказывалось эффективным. У пациентов снижалась степень выраженности боли. Это скорее всего подтверждает существование пути, соединяющего обонятельный нейроэпителий и головной мозг и позволяющего вазопрессину миновать гематоэнцефалический барьер [21].

Костный метаболизм

Гипофизарные гормоны, включая вазопрессин, воздействуют на костный метаболизм. Прямое влияние оказывают вазопрессин и окситоцин, косвенное (опосредованное) – тироксин, половые гормоны и гормоны надпочечников, синтез которых контролируется соответствующими гипофизарными тропными гормонами. Окситоцин влияет на активность остеобластов, а мутации гена рецептора окситоцина могут сопровождаться значительной остеопенией. Вазопрессин является ключевым регулятором костной ткани, контролируя активность как остеобластов, так и остеокластов посредством V1A- и V2-рецепторов, обильно представленных в обеих группах

osteocитов. Модулируя активность внутриклеточных ферментов киназ, вазопрессин способен стимулировать остеокласты, отвечающие за резорбцию кости и развитие остеопороза. В то же время антагонисты V1A- и V2-рецепторов к вазопрессину повышают активность остеобластов и способствуют новому синтезу костной ткани, блокируя активность остеокластов, механизмы которой пока не вполне понятны [22].

Кроме того, примерно 50% хронических синдромов гипонатриемии – следствие синдрома Пархона, связанного с неадекватной, обычно избыточной, секрецией вазопрессина. Как известно, около 30% натрия в организме хранится в костной ткани. То есть при хронической гипонатриемии вследствие синдрома Пархона могут наблюдаться ускоренная резорбция костной ткани остеокластами и избыточное выделение натрия из остеоцитов [23].

J. Barsony и соавт. (2011) показали, что гипонатриемия напрямую стимулирует остеокластогенез и остеокластную резорбцию костей у молодых крыс за счет непосредственной активации клеток предшественников остеокластов [24]. Подобный эффект не обусловлен гипоосмолярностью плазмы, но всегда развивается на фоне гипонатриемии. Авторы также установили, что на фоне гипоосмолярности увеличивается концентрация внутриклеточного кальция, что приводит к апоптозу остеокластов. Таким образом, гипонатриемия ответственна за повышенный остеокластогенез и повышенную активность остеокластов. Увеличение остеокластогенеза можно выявить даже при легкой степени гипонатриемии [24].

Существует также предположение, что гипонатриемия повышает пролиферацию остеокластов за счет индукции окислительного стресса. Витамин С (аскорбиновая кислота) считается мощным антиоксидантом. Поступление витамина С в клетку является

натрий-зависимым процессом и опосредуется натрий-зависимым транспортером аскорбиновой кислоты. Этот транспортер модулируется внеклеточным натрием, и даже незначительное снижение уровня внеклеточного натрия вызывает заметное снижение поглощения клеткой меченого витамина С. В результате уменьшения внутриклеточной концентрации витамина С содержание свободных радикалов кислорода в клетке увеличивается, а степень выраженности окислительного стресса становится прямо пропорциональной уровню гипонатриемии. При этом в остеоцитах обнаруживаются признаки окислительных повреждений ДНК [24].

В ряде исследований установлена связь между выполнением упражнений на выносливость и развитием остеопении [25]. В частности, спортсмены, которые употребляют большое количество гипотонической жидкости во время и после тренировок, склонны к гипонатриемии. Ее развитию способствует постоянная секреция вазопрессина. Костная ткань предположительно служит природным буфером для существенных изменений концентрации натрия в плазме. Результаты исследования показали, что у выносливых спортсменов как до, так и после тренировки уровни натрия в плазме были в пределах нормы. Правда, после тренировки абсолютный уровень натрия был ниже, чем до тренировки. Изменение уровня натрия до и после тренировки напрямую связано с изменением минерального состава кости. На основании полученных результатов был сделан вывод, что вазопрессин может быть связан с остеопенией непосредственно через воздействие на остеокласты и косвенно через развитие гипонатриемии, что способствует выведению натрия из остеоцитов [25].

У пациентов с хронической гипонатриемией имеет место повышенная заболеваемость остеопорозом. Кроме того, установлена

Рецепторы к вазопрессину экспрессируются во многих клетках и тканях организма человека. Очевидно, что вазопрессин не только характеризуется классическим – антидиуретическим и вазопрессорным – действием, но и обладает другими не менее важными физиологическими эффектами



связь гипонатриемии с падениями и переломами у пожилых пациентов. Так, у 9,1% пациентов, наблюдаемых в клинике экстренной медицинской помощи, отмечались гипонатриемические переломы костей [26].

Метаболический синдром

Метаболический синдром – комплекс гормонально-метаболических нарушений, определяемый наличием тесно связанных компонентов, таких как ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, провоспалительные и протромботические факторы, дислипидемия (прежде всего повышение уровня триглицеридов и липопротеинов, содержащих аполипопротеин В, и снижение уровня липопротеинов высокой плотности, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром апноэ сна. Метаболический синдром достоверно повышает риск сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Традиционные факторы риска метаболического синдрома хорошо известны. Тем не менее дискуссия, это точно определенный синдром или маркер многочисленных факторов риска сахарного диабета и ишемической болезни сердца, продолжается до сих пор. Биомаркерами метаболического синдрома являются инсулинорезистентность, лептин, изменения обмена эпинефрина и норэпинефрина, повышение уровня липопротеинов низкой плотности, мочевой кислоты, С-реактивного белка, ингибитора 1 активатора плазминогена и альдостерона [27].

Бытует мнение, что генетические, экологические и гормональные факторы, психологический стресс, нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарной системы, дисфункция вегетативной нервной системы занимают далеко не последнее место в патогенезе метаболического синдрома [28].

Физиологические эффекты вазопрессина – вазоконстрикция, агрегация тромбоцитов, стимуляция гликогенолиза в печени,

воздействие на липиды, регулирование секреции АКТГ в гипофизе и метаболизма инсулина и глюкагона – не исключают возможность его участия в развитии метаболического синдрома [27, 28].

Психологический стресс может быть этиологическим фактором метаболического синдрома. Как правило, КТРГ и вазопрессин, влияя на гипофиз, активируют секрецию АКТГ. Эффекты вазопрессина на секрецию АКТГ опосредованы V1B-рецепторами. В свою очередь повышение плазменного уровня АКТГ сопряжено с увеличением стимуляции коры надпочечников и повышением уровня кортизола в сыворотке крови, что приводит к ожирению, инсулинорезистентности и гипергликемии. АКТГ, стимулированный выбросом вазопрессина, не реагирует по механизмам отрицательной обратной связи на уровень плазменного кортизола в отличие от секреции АКТГ, индуцированной КТРГ. Кроме того, вазопрессин способен непосредственно участвовать в синтезе и секреции кортизола за счет V1A-рецепторов коры надпочечников [29].

Сложно точно измерить плазменный уровень вазопрессина из-за короткого периода полураспада (24 минуты), быстрого выведения из плазмы, а также адгезии к тромбоцитам. Копептин является суррогатным маркером вазопрессина, и его уровень коррелирует с уровнем вазопрессина в плазме крови. Измерить плазменный уровень копептина легко, поскольку его молекула достаточно стабильна, имеет длительный период полувыведения и не прикрепляется к тромбоцитам.

U. Saleem и соавт. (2009) отметили повышенный уровень копептина у пациентов с метаболическим синдромом [27]. Пациенты с самым высоким уровнем копептина (третий или четвертый квартиль плазменных референсных значений) в 70–100% имели шансы приобрести метаболический синдром по сравнению

с теми, у кого уровень копептина находился в нижнем квартиле референсных значений. С увеличением числа компонентов метаболического синдрома плазменный уровень копептина неуклонно возрастал. Более высокий плазменный уровень копептина также продемонстрировал наличие достоверной положительной связи с более высоким уровнем триглицеридов и более низким уровнем липопротеинов высокой плотности и наличие достоверной отрицательной связи со степенью физической активности [27].

В исследовании, проведенном в Швеции в 1991–1994 гг., участвовали 2064 пациента. Период наблюдения составил 15,8 года [29]. По мнению авторов, уровень копептина в начале исследования служил важным прогностическим фактором в отношении риска развития абдоминального ожирения и сахарного диабета 2 типа – в течение всего периода наблюдения [29]. Исходный уровень копептина также позволил спрогнозировать риск развития сахарного диабета у пациентов без исходных нарушений метаболизма глюкозы. Таким образом, тест с копептином может быть использован в качестве теста-скрининга для выявления лиц с высокой степенью риска сахарного диабета, даже если у них исходно имелась нормогликемия. Выявлено также, что связь между базальным уровнем копептина и риском сахарного диабета не зависела от степени ожирения. Уровень копептина исходно был связан с выраженностью микроальбуминурии при долгосрочном наблюдении, что зависело от исходных компонентов метаболического синдрома. В эксперименте у крыс хроническая инфузия десмопрессина приводила к увеличению протеинурии, а блокада эффектов вазопрессина снижала степень выраженности протеинурии и улучшала функцию почек [29].

Сахарный диабет

Рецепторы к вазопрессину представлены в поджелудочной же-

Урология



лезе и печени: V1A-рецепторы обнаружены в гепатоцитах, а V1B-рецепторы – как в альфа-, так и бета-клетках островков Ларгенганса поджелудочной железы. В печени вазопрессин усиливает гликолиз, что сопровождается повышением уровня глюкозы крови (глюкагоноподобный эффект). Данный эффект вазопрессина можно наблюдать, даже если рецепторы к глюкагону заблокированы (хотя рецепторы к глюкагону и вазопрессину в печени разные).

Инфузия вазопрессина вызывает достоверное и существенное повышение плазменного уровня глюкозы у лиц с нормогликемией, что доказано в клинико-экспериментальных исследованиях.

В эксперименте у мышей, нокаутированных по генам V1A- и V1B-рецепторов, нарушался метаболизм глюкозы и повышался катаболизм жирных кислот, что могло свидетельствовать о роли вазопрессина при метаболических заболеваниях [8].

У пациентов с мутацией гена AVPR1A, кодирующего экспрессию V1A-рецептора к вазопрессину, частота гипергликемии натошак в частности и сахарного диабета в целом выше, чем у лиц, не имеющих мутации указанного гена [30].

R. Roussel и соавт. (2011) установили обратную зависимость между потреблением жидкости и риском гипергликемии в течение девяти лет наблюдения. У пациентов, употреблявших более одного литра жидкости в сутки, риск сахарного диабета был на 27% ниже, чем у тех, кто выпивал

менее 500 мл жидкости. Авторы сделали вывод, что при приеме небольшого количества жидкости риск сахарного диабета возрастает. Причем он ассоциируется с более высоким уровнем вазопрессина в плазме крови [31]. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа наблюдается избирательное истощение бета-клеток поджелудочной железы, которое характеризуется нарушениями секреции инсулина при относительно сохранной секреции глюкагона альфа-клетками. Эффекты инсулина и глюкагона являются антагонистическими, но секреция инсулина вызывает ингибирование секреции глюкагона. Таким образом, у пациентов с сахарным диабетом 1 типа секреция глюкагона значительно увеличивается, что дает дополнительный гипергликемический эффект. При сахарном диабете 1 типа даже физиологические уровни вазопрессина способны вызывать значительное увеличение уровня глюкозы в крови, стимулируя секрецию глюкагона, усиливающего синтез глюкозы в печени (глюконеогенез) [32]. В отличие от интактной группы контроля у крыс со стрептозотцин-индуцированным сахарным диабетом инфузия вазопрессина способствовала повышению в два раза секреции глюкагона. Более того, у крыс с лабораторной моделью сахарного диабета базальный уровень вазопрессина был выше. Таким образом, поджелудочная железа диабетических крыс более чувствительна к вазопрессину с точки зрения его влияния на секрецию глю-

кагона. Полученные результаты показали, что более низкие уровни вазопрессина способствуют повышению секреции глюкагона, а более высокие – увеличению секреции инсулина. На основании этого можно сделать вывод, что альфа-клетки поджелудочной железы более чувствительны к эффектам вазопрессина, чем бета-клетки. При базальных уровнях изучаемых гормонов вазопрессин в большей степени влияет на секрецию глюкагона, чем на секрецию инсулина. Не исключено, что в ближайшее время антагонисты V1B-рецепторов к вазопрессину, способные ингибировать секрецию глюкагона, будут рассматривать как препараты для лечения сахарного диабета [32].

У крыс с сахарным диабетом выявлена гипертрофия супраоптического и паравентрикулярного ядра гипоталамуса (место непосредственного синтеза вазопрессина). Это позволило некоторым исследователям высказать предположение, что при сахарном диабете возможна гиперактивность нейронов данной зоны, секретирующих вазопрессин [33]. Кроме того, концентрация вазопрессина в тканях поджелудочной железы человека и крыс значительно превосходит его концентрацию в сыворотке крови. При этом вазопрессин находится в периваскулярном пространстве поджелудочной железы, а не в островковых или ацинарных клетках. Вполне вероятно, что поджелудочная железа может независимо от гипофиза секретировать вазопрессин как

Таблица 2. Локализация рецепторов к вазопрессину, которые влияют на уровень глюкозы в крови

Органы и ткани	Тип рецепторов к вазопрессину	Физиологический эффект
Гепатоциты	V1A	Гликолиз
Бета-клетки поджелудочной железы	V1B	Секреция инсулина
Альфа-клетки поджелудочной железы	V1B	Секреция глюкагона
Гипофиз	V1B	Секреция АКТГ, повышение уровня глюкокортикоидов
Кора надпочечников	V1A	Секреция глюкокортикоидов



локальный гормон, необходимый ей для синтеза глюкагона [32, 33]. У пациентов с ожирением при инфузии КТРГ и вазопрессина отмечается гиперактивный ответ гипофиза в виде резко повышенного выброса в кровь АКТГ. Как следствие – более высокий уровень кортизола в крови и гипергликемия. Это говорит о том, что вазопрессин может воздействовать на механизмы гипергликемии за счет влияния на островковые клетки поджелудочной железы, а также на V1B-рецепторы в гипофизе [27]. Локализация рецепторов к вазопрессину, влияющих на уровень глюкозы в крови, представлены в табл. 2 [4].

Липидный обмен

Влияние вазопрессина на липидный обмен обусловлено несколькими механизмами.

С одной стороны, вазопрессин стимулирует симпатическую нервную систему, активно участвующую в метаболизме жиров [34]. На фоне симпатической гиперактивности закономерно повышается секреция эпинефрина надпочечниками, что сопровождается активацией метаболизма триглицеридов в жировой ткани. Периферические нервные терминалы, как и кровеносные сосуды, необходимы для функционирования клеток жировой ткани. В ряде исследований показано, что любое нарушение функции этих структур влияет на липидный обмен.

Так, при введении адреналина и норадреналина повышается уровень свободных жирных кислот, побочным продуктом метаболизма которых и являются триглицериды [35]. В опытах на крысах зафиксирован антилипидный (липоаккумулирующий) эффект вазопрессина, опосредованный V1A-рецепторами и обусловленный способностью вазопрессина ингибировать тканевые липазы, что приводит к нарушению распада триглицеридов, усилению липолиза и повышению сывороточных уровней глицерина и кетоновых тел.

Кроме того, вазопрессин ингибирует эффекты изопротеренола. При введении изопротеренола V1A-вазопрессин-дефицитным мышам липолиз в бурой жировой ткани усиливался в три раза [35]. Как известно, стимуляция метаболизма липидов в бурой жировой ткани повышает температуру тела. После введения вазопрессина лабораторным животным температура тела снижалась за счет ингибирования метаболизма липидов. Даже у крыс с поражением переднего отдела гипоталамуса введение вазопрессина вызывало аналогичный эффект [36].

С другой стороны, периферические механизмы регуляции обмена жиров вазопрессин осуществляет посредством регуляции метаболизма инсулина, глюкагона, глюোকортикоидов и эпинефрина. Вазопрессин также ингибирует тканевую липазу и активно влияет на уровень глюкозы в крови – основного субстрата для сжигания жиров [8]. Инсулин является самым мощным липоаккумулирующим гормоном. Инсулинотерапия сахарного диабета закономерно приводит к ожирению за счет ингибирования метаболизма жиров, поскольку инсулин снижает концентрацию цАМФ в клетках [36]. Сигнальными молекулами для инсулина являются киназа Akt и p70S6-киназа, нарушения функции которых на фоне мутаций V1A-рецепторов к вазопрессину чреват инсулинорезистентностью. Кроме того, вазопрессин стимулирует гликогенолиз в печени за счет стимуляции секреции глюкагона и адреналина. В итоге увеличивается уровень глюкозы в крови. У мышей, дефицитарных по V1B-рецепторам к вазопрессину, происходит стимуляция липогенеза за счет увеличения чувствительности к инсулину [37].

Артериальная гипертензия

Тесное взаимодействие симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и вазопрессина способствует повышению сис-

темного артериального давления. Однако в физиологических условиях от вазопрессина не зависит поддержание уровня артериального давления, хотя дефицит вазопрессина приводит к мощному расширению сосудов при септическом шоке [38, 39].

Представители негроидной расы характеризуются более высоким уровнем вазопрессина и более высоким уровнем артериального давления. Диурез у лиц негроидной расы ниже, а концентрация мочи выше, особенно в дневное время, чем у представителей европеоидной расы.

Как показали результаты исследований, даже когда артериальное давление в пределах нормы, пульсовое давление выше у лиц негроидной расы. Выявлена достоверная связь между высокой концентрацией мочи и уровнем пульсового давления у чернокожих мужчин. Чернокожие мужчины и женщины сравнимы друг с другом по объему мочи и концентрационной способности почек. Однако в отличие от женщин мужчины лучше удерживают солевой состав и концентрацию мочи [40].

У здоровых людей, которые употребляют меньше жидкости, натрий из организма выводится медленнее, чем у тех, кто принимает больше жидкости [41]. Выявлена связь между скоростью потока мочи и скоростью экскреции натрия с мочой у здоровых людей. Так, выведение натрия с мочой не зависело от скорости потока мочи до тех пор, пока поток мочи превышал 1 л. Как только поток мочи становился менее 1 л, экскреция натрия уменьшалась. Это говорит о том, что более высокий уровень вазопрессина необходим для адекватной абсорбции натрия в почках. Натрий абсорбируется, только когда уровень вазопрессина достигает определенного порогового значения.

Более высокий уровень вазопрессина у представителей негроидной расы в отличие от представителей европеоидной расы

урология



может быть связан с установкой гипоталамической системы осмостата на более низкие уровни сывороточной осмоляльности. Более высокий уровень вазопрессина у чернокожих помогает им выживать в неблагоприятных условиях засух, дефицита воды и голода. Подобная адаптация позволяет снизить экскрецию натрия. Очевидно, поэтому ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента не так эффективны у чернокожих пациентов с артериальной гипертензией, как у европейцев [40].

Вазопрессин также может влиять на повышение чувствительности к солям при хронических заболеваниях почек. Высокий уровень вазопрессина вызывает активацию прегломерулярных рецепторов типа V1A и V2 в почках [42]. Кроме того, при уровне вазопрессина в крови, более высоком, чем требуется для поддержания антидиуретического ответа, может иметь место сокращение гладких мышц, опосредованное V1A-рецепторами. Тем не менее такая реакция быстро нивелируется неповрежденной вегетативной нервной системой и интактными сердечно-сосудистыми рефлексам, вызывающими активацию блуждающего нерва и брадикардию.

При нарушении вегетативной нервной системы после острой инфузии вазопрессина значительно повышается уровень среднего артериального давления. Результаты клинических исследований показали, что для увеличения этого уровня на 10 мм рт. ст. пациентам с вегетативными нарушениями (по сравнению со здоровыми лицами) необходима в 1000 раз более высокая концентрация вазопрессина. Эти данные свидетельствуют о том, что более высокий уровень вазопрессина способен существенно влиять на сердечно-сосудистую систему при первичной артериальной гипертензии и одновременном нарушении функции вегетативной нервной системы [43, 44].

Хроническая болезнь почек

Традиционные факторы риска прогрессирования хронической болезни почек, такие как сахарный диабет, артериальная гипертензия и альбуминурия, хорошо известны. Тем не менее данные ряда исследований позволяют предположить, что при увеличении уровня вазопрессина ухудшается клиническое течение хронической болезни почек. Как известно, количество употребляемой воды и уровень вазопрессина находятся в обратной зависимости. Низкий 24-часовой объем мочи и недостаточное потребление воды коррелируют с ухудшением течения хронической болезни почек и связаны с высокими уровнями вазопрессина. Повышение мочевого осмотического давления обусловлено не только прогрессированием хронической почечной недостаточности, но и началом хронического гемодиализа в течение 72 месяцев после ее формирования [45].

В экспериментах показано, что непрерывное введение десмопрессина ухудшает течение альбуминурии и хронической болезни почек, а селективная блокада V2-рецепторов к вазопрессину оказывает противоположный эффект. Кроме того, повышенные уровни копептина – суррогатного маркера вазопрессина – связаны с альбуминурией и уменьшением скорости клубочковой фильтрации у больных после трансплантации почки [46]. Таким образом, стимуляция V2-рецепторов к вазопрессину ассоциируется с ухудшением функции почек.

Алкоголь и табак по-разному влияют на скорость клубочковой фильтрации: алкоголь блокирует V2-рецепторы, а табак стимулирует их [47, 48].

Вазопрессин также способен ухудшить течение хронической болезни почек за счет стимуляции РААС посредством V2-рецепторов. Данный эффект десмопрессина может быть заблокирован ингибитором ангиотензинпревращающего фермента. Увеличение активности РААС

вызывает сужение эфферентных артериол клубочков, что чревато развитием гиперфльтрации и гломерулопатии с протеинурией [49, 50]. Такой неблагоприятный эффект в большей степени актуален для лиц с высоким потреблением белка, мужчин и представителей негроидной расы [51, 52].

Хроническое воспаление

Воспалительные состояния, такие как пневмония, энцефалит, малярия и респираторный дистресс-синдром у взрослых, обусловлены повышенным образованием воспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 и 6), которые, как стало известно, связаны с вазопрессинем [53]. Интерлейкин 6 стимулирует вазопрессин-секретирующие нейроны, что способствует повышению плазменного уровня вазопрессина и потенциально развитию гипонатриемии, хотя механизм остается неясным. Тем не менее существует предположение, что интерлейкин 6 диффундирует через гематоэнцефалический барьер или активно секретируется мозговыми перницидами [54].

С одной стороны, вазопрессин предположительно оказывает иммуномодулирующее действие, которое наиболее активно проявляется в легких и состоит в способности вазопрессина снижать тканевую концентрацию интерлейкина 6 [55]. Противовоспалительные эффекты вазопрессина могут быть опосредованы через его участие в регуляции секреции АКТИГ, который стимулирует кору надпочечников и выбрасывает в кровь подавляющие воспаление кортикостероиды. Нарушения этих взаимоотношений чреваты хроническим субклиническим воспалением. Подобный механизм, в частности, описан у пациентов с ревматоидным артритом, протекающим на фоне низкого уровня кортизола в крови. С другой стороны, вазопрессин является и провоспалительным пептидом, который может стимулировать,



например, избыточную секрецию углубляющего воспаление пролактина [56].

Социальное поведение

Вазопрессин может играть существенную роль в регуляции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в ответ на психологический стресс.

Вазопрессин вместе с окситоцином влияет на психологические и когнитивные функции: эндогенный вазопрессин усиливает тревогу, а эндогенный окситоцин оказывает анксиолитическое действие [57]. Таким образом, с этими нейропептидами связаны разные психологические реакции. Баланс между ними определяет социальные и эмоциональные реакции. Нарушение баланса описано при депрессии, тревоге, шизофрении, аутизме, расстройствах личности и обсессивно-компульсивном расстройстве [57]. У пациентов, страдающих этими заболеваниями, уровни вазопрессина в плазме и паравентрикулярном ядре гипоталамуса значительно повышены.

В эксперименте при введении инъекций гипертонического раствора наблюдались симптомы паники. Поэтому высказано предположение, что вазопрессин способен индуцировать панические симптомы [58].

Во время острого приступа шизофрении плазменный уровень вазопрессина повышается, а нейролептики (галоперидол) снижают его, что ассоциируется с улучшением контроля психиатрических симптомов. Фенциклидин может вызвать серьезные симптомы шизофрении из-за повышения уровня вазопрессина в плазме, а также изменения церебральной экспрессии и распределения рецепторов к вазопрессину.

При аутизме нередко выявляются мутации гена V1A-рецептора к вазопрессину, что повышает вероятность возможного участия вазопрессина в нарушениях социального поведения при аутизме [59].

Внутри мозговые инъекции вазопрессина у животных вызвали агрессивное поведение и повышенную тревожность. Микроинъекция антагониста V1A-рецептора, отвечающего за выражение повышенной тревожности к вазопрессину, снижала беспокойство у крыс. Эксперименты показали, что на фоне блокады V1A-рецептора ухудшается память. У самцов грызунов вазопрессин отвечает за предпочтения партнеров и отеческую заботу после спаривания, а антагонисты вазопрессинорных рецепторов кардинально изменяют это поведение [60].

Когнитивная функция

Когнитивные функции могут зависеть от степени гидратации и дегидратации мозговой ткани [61]. Обезвоживание мозга способно привести к серьезным нарушениям и смерти. Но даже умеренное обезвоживание и потеря 1–2% массы тела может вызвать сбой когнитивной функции [62]. Пожилые пациенты с сахарным диабетом и дети в большей степени склонны к обезвоживанию. Можно предположить у них возникновение поведенческих проблем из-за обезвоживания. Умеренное обезвоживание может произойти в процессе ежедневной деятельности и быть связано с ухудшением когнитивных функций, зрительной бдительности, ростом напряженности, тревоги и усталости [63]. Имеются данные о возможной связи вазопрессина с головной болью [64, 65].

Клеточная пролиферация

Влияние вазопрессина на пролиферацию и рост клеток обусловлено способностью через V1A-рецепторы непосредственно стимулировать синтез белка и клеточных факторов роста [65]. Такие эффекты вазопрессина описаны в отношении эпителия кишечника, почек и некоторых клеток и тканей [67–69]. Между тем установлено, что опухолевые клетки также со-

Вазопрессин может регулировать процессы старения в результате взаимодействия с трансмембранным белком KLOTNO, определяющим продолжительность жизни. KLOTNO широко экспрессируется в организме и выступает в качестве гормона, но в основном влияет на почки и центральную нервную систему

держат рецепторы к вазопрессину. Например, клетки мелкоклеточного рака легкого имеют V1A-рецепторы и секретируют нейропептиды [70].

Вазопрессин играет определенную роль в регенерации органов, в частности печени, а также в образцах неонатальных кардиомиоцитов мыши [8].

Биологическое старение

Вазопрессин может регулировать процессы старения в результате взаимодействия с трансмембранным белком KLOTNO, который широко экспрессируется в организме и выступает в качестве гормона, но в основном влияет на почки и центральную нервную систему. Этот белок является основным фактором, определяющим продолжительность жизни [71]. Он циркулирует в крови и связывается с рецепторами в различных клетках, повышая их устойчивость к окислительному стрессу, ускоряющему процесс старения. Связывание KLOTNO с рецепторами подавляет внутриклеточный каскад инсулина, что также повышает устойчивость к окислительному стрессу.

Лабораторные крысы с дефицитом белка KLOTNO имеют меньшую продолжительность жизни, преждевременно стареют и умирают менее чем за пять месяцев [71]. Помимо этих эффектов дефицит белка KLOTNO вызывает мышечную дистрофию, остеопению, сосудистую кальцифика-



цию, потерю слуха, другие возрастные расстройства [71, 72]. Согласно последним данным, плотность белка KLOTНО существенно снижена у обезвоженных мышей. Вследствие обезвоживания повышаются осмолярность, плазменный уровень вазопрессина, альдостерона и 1,25(OH)D. Таким образом, вазопрессин способствует снижению плотности белка KLOTНО. Пожилые пациенты с сахарным диабетом склонны к обезвоживанию и могут подвергаться повышенному риску повреждения почек, ускоренного старения и ранней смерти, возможно в связи со вторичным повышением уровня вазопрессина и его влиянием на белок KLOTНО – маркер продолжительности жизни [73–75].

Заключение

Согласно общепринятому мнению, вазопрессин характеризуется двумя важнейшими классическими физиологическими эффектами – антидиуретическим и вазопрессорным. Однако рецепторы к вазопрессину представлены во многих органах и системах человеческого организма. Это позволяет говорить о том, что физиологические эффекты данного гормона намного шире, чем можно предположить. Результаты клинико-экспериментальных исследований, которые легли в основу этой статьи, показывают, как мало известно об этом уникальном гормоне, который принимает активное участие в регуляции многих биологических функций в организме челове-

ка и обладает широким спектром неклассических физиологических эффектов. Среди них регуляция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, костного метаболизма, углеводного и липидного обменов, системы гемостаза, эндотелиальной функции, механизмов стресса, хронического воспаления, инфекции и клеточной пролиферации, а также участие в механизмах регуляции боли, мнимо-когнитивной функции, обеспечения социального поведения, реализации механизмов клеточного и системного старения. Вполне возможно, что очень скоро многие из этих неклассических физиологических эффектов вазопрессина найдут практическое применение в клинической медицине. 🌐

Литература

1. Caldwell H.K., Young W.S. III Oxytocin and vasopressin: genetics and behavioral implications // Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology neuroactive proteins and peptides / A Lajtha, R. Lim. Berlin: Springer, 2006. P. 573–607.
2. Эндокринология / под ред. Н. Лавина. М.: Практика, 1999.
3. Ring R.H. The central vasopressinergic system: examining the opportunities for psychiatric drug development // Curr. Pharm. Des. 2005. Vol. 11. № 2. P. 205–225.
4. Mavani G.P., DeVita M.V., Michelis M.F. A review of the nonpressor and nonantidiuretic actions of the hormone vasopressin // Front. Med. (Lausanne). 2015. Vol. 2. ID 19.
5. Hammock E.A. Developmental perspectives on oxytocin and vasopressin. Neuropsychopharmacology. 2015. Vol. 40. № 1. P. 24–42.
6. Bichet D.G. Central vasopressin: dendritic and axonal secretion and renal actions // Clin. Kidney J. 2014. Vol. 7. № 3. P. 242–247.
7. Knepper M.A., Kwon T.H., Nielsen S. Molecular physiology of water balance // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. № 14. P. 1349–1358.
8. Koshimizu T.A., Nakamura K., Egashira N. et al. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems // Physiol. Rev. 2012. Vol. 92. № 4. P. 1813–1864.
9. Guillon G., Grazzini E., Andrez M. et al. Vasopressin: a potent autocrine/paracrine regulator of mammal adrenal functions // Endocr. Res. 1998. Vol. 24. № 3–4. P. 703–710.
10. Gallo-Payet N., Guillon G. Regulation of adrenocortical function by vasopressin // Horm. Metab. Res. 1998. Vol. 30. № 6–7. P. 360–367.
11. Horiba N., Suda T., Aiba M. et al. Lysine vasopressin stimulation of cortisol secretion in patients with adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. № 8. P. 2336–2341.
12. Weibel E.R., Palade G.E. New cytoplasmic components in arterial endothelia // J. Cell Biol. 1964. Vol. 23. P. 101–112.
13. Franchini M. The use of desmopressin as a hemostatic agent: a concise review // Am. J. Hematol. 2007. Vol. 82. № 8. P. 731–735.
14. Kaufmann J.E., Oksche A., Wollheim C.B. et al. Vasopressin-induced von Willebrand factor secretion from endothelial cells involves V2 receptors and cAMP // J. Clin. Invest. 2000. Vol. 106. № 1. P. 107–116.
15. Chassin C., Tourneur E., Bens M., Vandewalle A. A role for collecting duct epithelial cells in renal antibacterial defences // Cell. Microbiol. 2011. Vol. 13. № 8. P. 1107–1113.
16. Chassin C., Hornef M.W., Bens M. et al. Hormonal control of the renal immune response and antibacterial host defense by arginine vasopressin // J. Exp. Med. 2007. Vol. 204. № 12. P. 2837–2852.
17. Luttinger D., Hernandez D.E., Nemeroff C.B., Prange A.J. Jr. Peptides and nociception // Int. Rev. Neurobiol. 1984. Vol. 25. P. 185–241.
18. Bodnar R.J., Wallace M.M., Kordower J.H. et al. Modulation of nociceptive thresholds by vasopressin in the Brattleboro and normal rat // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1982. Vol. 394. P. 735–739.
19. Ahn D.K., Kim K.H., Ju J.S. et al. Microinjection of arginine vasopressin into the central nucleus of amygdala suppressed nociceptive jaw opening reflex in freely moving rats // Brain Res. Bull. 2001. Vol. 55. № 1. P. 117–121.
20. Watkins L.R., Suberg S.N., Thurston C.L., Culhane E.S. Role of spinal cord neuropeptides in pain sensitivity and analgesia: thyrotropin releasing hormone and vasopressin // Brain Res. 1986. Vol. 362. № 2. P. 308–317.



21. Yang J., Lu L., Wang H.C. et al. Effect of intranasal arginine vasopressin on human headache // *Peptides*. 2012. Vol. 38. № 1. P. 100–104.
22. Tamma R., Sun L., Cuscito C. et al. Regulation of bone remodeling by vasopressin explains the bone loss in hyponatremia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013. Vol. 110. № 46. P. 18644–18649.
23. Sejling A., Pedersen-Bjergaard U., Eiken P. Syndrome of inappropriate ADH secretion and severe osteoporosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. № 12. P. 4306–4310.
24. Barsony J., Sugimura Y., Verbalis J.G. Osteoclast response to low extracellular sodium and the mechanism of hyponatremia-induced bone-loss // *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286. № 12. P. 10864–10875.
25. Hew-Butler T., Stuempfle K.J., Hoffman M.D. Bone: an acute buffer of plasma sodium during exhaustive exercise? // *Horm. Metab. Res.* 2013. Vol. 45. № 10. P. 697–700.
26. Sandhu H.S., Gilles E., DeVita M.V. et al. Hyponatremia associated with large-bone fracture in elderly patients // *Int. Urol. Nephrol.* 2009. Vol. 41. № 3. P. 733–737.
27. Saleem U., Khaleghi M., Morgenthaler N.G. et al. Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. № 7. P. 2558–2264.
28. Pasquali R., Gagliardi L., Vicennati V. et al. ACTH and cortisol response to combined corticotropin releasing hormone-arginine vasopressin stimulation in obese males and its relationship to body weight, fat distribution and parameters of the metabolic syndrome // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999. Vol. 23. № 4. P. 419–424.
29. Enhörning S., Wang T.J., Nilsson P.M. et al. Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus // *Circulation*. 2010. Vol. 121. № 19. P. 2102–2108.
30. Enhörning S., Leosdottir M., Wallström P. et al. Relation between human vasopressin 1a gene variance, fat intake, and diabetes // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 89. № 1. P. 400–406.
31. Roussel R., Fezeu L., Bouby N. et al. Low water intake and risk for new-onset hyperglycemia // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. № 12. P. 2551–2554.
32. Yibchok-anun S., Abu-Basha E.A., Yao C.Y. et al. The role of arginine vasopressin in diabetes-associated increase in glucagon secretion // *Regul. Pept.* 2004. Vol. 122. № 3. P. 157–162.
33. Dheen S.T., Tay S.S., Wong W.C. Arginine vasopressin- and oxytocin-like immunoreactive neurons in the hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei of streptozotocin-induced diabetic rats // *Arch. Histol. Cytol.* 1994. Vol. 57. № 5. P. 461–472.
34. Havel R.J., Goldfiel A. The role of the sympathetic nervous system in the metabolism of free fatty acids // *J. Lipid. Res.* 1959. Vol. 1. № 1. P. 102–108.
35. Hiroyama M., Aoyagi T., Fujiwara Y. et al. Hypermetabolism of fat in V1a vasopressin receptor knockout mice // *Mol. Endocrinol.* 2007. Vol. 21. № 1. P. 247–258.
36. Okuno A., Yamamoto M., Itoh S. Lowering of the body temperature induced by vasopressin // *Jpn. J. Physiol.* 1965. Vol. 15. № 4. P. 378–87.
37. Fujiwara Y., Hiroyama M., Sanbe A. et al. Insulin hypersensitivity in mice lacking the V1b vasopressin receptor // *J. Physiol.* 2007. Vol. 584. Pt. 1. P. 235–244.
38. Gavras H., Hatzinikolaou P., North W. et al. Interaction of the sympathetic nervous system with vasopressin and renin in the maintenance of blood pressure // *Hypertension*. 1982. Vol. 4. № 3. P. 400–405.
39. Landry D.W., Levin H.R., Gallant E.M. et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock // *Circulation*. 1997. Vol. 95. № 5. P. 1122–1125.
40. Bankir L., Perucca J., Weinberger M.H. Ethnic differences in urine concentration: possible relationship to blood pressure // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 2. № 2. P. 304–312.
41. Choukroun G., Schmitt F., Martinez F. et al. Low urine flow reduces the capacity to excrete a sodium load in humans // *Am. J. Physiol.* 1997. Vol. 273. № 5. Pt. 2. P. 1726–1733.
42. Nicco C., Wittner M., DiStefano A. et al. Chronic exposure to vasopressin upregulates ENaC and sodium transport in the rat renal collecting duct and lung // *Hypertension*. 2001. Vol. 38. № 5. P. 1143–1149.
43. Möhring J., Glänzer K., Maciel J.A. Jr. et al. Greatly enhanced pressor response to antidiuretic hormone in patients with impaired cardiovascular reflexes due to idiopathic orthostatic hypotension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1980. Vol. 2. № 4. P. 367–376.
44. Gilotra N.A., Russell S.D. Arginine vasopressin as a target in the treatment of acute heart failure // *World J. Cardiol.* 2014. Vol. 6. № 12. P. 1252–1261.
45. Bankir L., Bouby N., Ritz E. Vasopressin: a novel target for the prevention and retardation of kidney disease? // *Nat. Rev. Nephrol.* 2013. Vol. 9. № 4. P. 223–239.
46. Nakajima A., Lu Y., Kawano H. et al. Association of arginine vasopressin surrogate marker urinary copeptin with severity of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) // *Clin. Exp. Nephrol.* 2015. [Epub. ahead of print].
47. Stack A.G., Murthy B.V. Cigarette use and cardiovascular risk in chronic kidney disease: an unappreciated modifiable lifestyle risk factor // *Semin. Dial.* 2010. Vol. 23. № 3. P. 298–305.
48. Schaeffner E., Ritz E. Alcohol and kidney damage: a Janus-faced relationship // *Kidney Int.* 2012. Vol. 81. № 9. P. 816–818.
49. Bardoux P., Martin H., Ahloulay M. et al. Vasopressin contributes to hyperfiltration, albuminuria, and renal hypertrophy in diabetes mellitus: study in vasopressin-deficient Brattleboro rats // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 1999. Vol. 96. № 18. P. 10397–10402.
50. Bardoux P., Bruneval P., Heudes D. et al. Diabetes-induced albuminuria: role of antidiuretic hormone as revealed by chronic V2 receptor antagonism in rats // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. № 9. P. 1755–1763.
51. Torres V.E. Vasopressin in chronic kidney disease: an elephant in the room? // *Kidney Int.* 2009. Vol. 76. № 9. P. 925–928.
52. Bardoux P., Bichet D.G., Martin H. et al. Vasopressin increases urinary albumin excretion in rats and humans: involvement of V2 receptors and the rennin-angiotensin system // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. № 3. P. 497–506.
53. Baker C., Richards L.J., Dayan C.M., Jessop D.S. Corticotropin-releasing hormone immunoreactivity



- in human T and B cells and macrophages: colocalization with arginine vasopressin // *J. Neuroendocrinol.* 2003. Vol. 15. № 11. P. 1070–1074.
54. Park S.J., Shin J.I. Inflammation and hyponatremia: an underrecognized condition? // *Korean J. Pediatr.* 2013. Vol. 56. № 12. P. 519–522.
55. Boyd J.H., Holmes C.L., Wang Y. et al. Vasopressin decreases sepsis-induced pulmonary inflammation through the V2R // *Resuscitation.* 2008. Vol. 79. № 2. P. 325–331.
56. Chikanza I.C., Grossman A.S. Hypothalamic-pituitary-mediated immunomodulation: arginine vasopressin is a neuroendocrine immune mediator // *Br. J. Rheumatol.* 1998. Vol. 37. № 2. P. 131–136.
57. Zelena D. Vasopressin in health and disease with a focus on affective disorders // *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.* 2012. Vol. 12. № 4. P. 286–303.
58. Egashira N., Mishima K., Iwasaki K. et al. New topics in vasopressin receptors and approach to novel drugs: role of the vasopressin receptor in psychological and cognitive functions // *J. Pharmacol. Sci.* 2009. Vol. 109. № 1. P. 44–49.
59. Heinrichs M., von Dawans B., Domes G. Oxytocin, vasopressin, and human social behavior // *Front. Neuroendocrinol.* 2009. Vol. 30. № 4. P. 548–557.
60. Keverne E.B., Curley J.P. Vasopressin, oxytocin and social behavior // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2004. Vol. 14. № 6. P. 777–783.
61. Zhao X.Y., Wu C.F., Yang J. et al. Effect of arginine vasopressin on the cortex edema in the ischemic stroke of Mongolian gerbils // *Neuropeptides.* 2015. Vol. 51. P. 55–62.
62. Bichet D.G. Central vasopressin: dendritic and axonal secretion and renal actions // *Clin. Kidney J.* 2014. Vol. 7. № 3. P. 242–247.
63. Ganio M.S., Armstrong L.E., Casa D.J. et al. Mild dehydration impairs cognitive performance and mood of men // *Br. J. Nutr.* 2011. Vol. 106. № 10. P. 1535–1543.
64. Spigt M.G., Kuijper E.C., Schayck C.P. et al. Increasing the daily water intake for the prophylactic treatment of headache: a pilot trial // *Eur. J. Neurol.* 2005. Vol. 12. № 9. P. 715–718.
65. Wilson M.G., Morley J.E. Impaired cognitive function and mental performance in mild dehydration // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2003. Vol. 57. Suppl. 2. P. S24–29.
66. Thibonnier M., Plesnicher C.L., Berrada K., Berti-Mattera L. Role of the human V1 vasopressin receptor COOH terminus in internalization and mitogenic signal transduction // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 281. № 1. P. E81–92.
67. Chiu T., Wu S.S., Santiskulvong C. et al. Vasopressin-mediated mitogenic signaling in intestinal epithelial cells // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2002. Vol. 282. № 3. P. C434–450.
68. Ghosh P.M., Mikhailova M., Bedolla R., Kreisberg J.I. Arginine vasopressin stimulates mesangial cell proliferation by activating the epidermal growth factor receptor // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2001. Vol. 280. № 6. P. 972–979.
69. Tahara A., Tsukada J., Tomura Y. et al. Vasopressin increases type IV collagen production through the induction of transforming growth factor-beta secretion in rat mesangial cells // *Pharmacol. Res.* 2008. Vol. 57. № 2. P. 142–150.
70. MacKinnon A.C., Tufail-Hanif U., Wheatley M. et al. Targeting V1A-vasopressin receptors with [Arg6, D-Trp7, 9, NmePhe8]-substance P (6-11) identifies a strategy to develop novel anti-cancer therapies // *Br. J. Pharmacol.* 2009. Vol. 156. № 1. P. 36–47.
71. Kuro-o M. *Klotho* // *Pflügers Arch.* 2010. Vol. 459. № 2. P. 333–343.
72. Ohnishi M., Razzaque M.S. Dietary and genetic evidence for phosphate toxicity accelerating mammalian aging // *FASEB J.* 2010. Vol. 24. № 9. P. 3562–3571.
73. Tang C., Pathare G., Michael D. et al. Downregulation of *Klotho* expression by dehydration // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2011. Vol. 301. № 4. P. 745–750.
74. Xu Y., Sun Z. Molecular basis of *Klotho*: from gene to function in aging // *Endocr. Rev.* 2015. Vol. 36. № 2. P. 174–193.
75. Sopjani M., Rinnerthaler M., Kruja J. et al. Intracellular signaling of the aging suppressor protein *Klotho* // *Curr. Mol. Med.* 2015. Vol. 15. № 1. P. 27–37.

Vasopressin: Non-Classic Effects and Role in Pathogenesis of Age-Associated Diseases

I.A. Tyuzikov¹, S.Yu. Kalinchenko^{1,2}, L.O. Vorslov², Yu.A. Tishova^{1,2}

¹ Clinic of Professor Kalinchenko (Moscow)

² Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Igor Adamovich Tyuzikov, info@proandro.ru

According to the commonly held opinion, vasopressin (or antidiuretic hormone, ADH) mainly displays two important classic physiologic effects – antidiuretic and vasopressor effects. However, receptors for vasopressin are expressed in many organs and systems of the human body, thereby allowing to expect that its physiologic effects are much broader than currently believed. In our review we discuss little-known so-called non-classic effects of ADH, which evidence that vasopressin is somehow involved in regulating hypothalamic-pituitary-adrenal system, bone metabolism, carbohydrate and lipid turnover, hemostatic system, endothelial function, mechanisms of stress, chronic inflammation, infection and cellular proliferation as well as yet poorly investigated physiologic effects related to regulation of nociception, cognitive function, social behavior, and mechanisms underlying cellular and systems aging.

Key words: vasopressin (antidiuretic hormone), receptors, hemostasis, inflammation, infection, endothelial function, metabolic syndrome, diabetes mellitus, lipid turnover, pain, cognitive function, cellular proliferation, aging